ane Medical Libra

Die Wirkung von Thyroxin auf das isolierte Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der gesamten Medizin.

Verfaßt und einer
hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Marianne Bacher
aus Pforzheim.

München
Buchdruckerei Waldbaur Nachf. S. Wegele, München, Sendlingerstraße 57
1934.

Die Wirkung von Thyroxin auf das isolierte Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der gesamten Medizin.

Verfaßt und einer
hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Marianne Bacher
aus Pforzheim.

München
Buchdruckerei Waldbaur Nachf. S. Wegele, München, Sendlingerstraße 57
1934.

Die Wirkung von Thyroxin auf das isolierte Froschherz.

Von den hormonalen Erkrankungen, die zu auffallenden Störungen am Herzen führen, dürften die der Schilddrüse nach Häufigkeit und Bedeutung weitaus im Vordergrunde stehen. Sowohl bei der typisch entwickelten Basedowschen Krankheit, wie auch bei vielen Krankheitsbildern mit schwereren oder leichteren thyreotoxischen Erscheinungen ist das Herz überaus oft und wesentlich beteiligt.

Die Basedowsche Krankheit besteht nach dem heutigen Stande der Wissenschaft in einer Überproduktion des Schilddrüsenhormones.

Bei der Basedowschen Krankheit findet vor allem eine Steigerung des Grundumsatzes statt, und zwar kann er um 80—100 Prozent gesteigert sein, Ziffern, die sonst nur vorübergehend bei hohem Fieber oder bei angestrengter Muskelarbeit vorkommen können. Auch alimentäre Hyperglykämie, eine andere Störung des Stoffwechsels tritt bei Morbus Basedow sehr häufig auf.

Die Frequenz des Herzschlages steigt parallel dem Grundumsatze, vielleicht als Folge dieses, in derselben Weise, wie bei übermäßiger Zufuhr von Schilddrüsensubstanz.

Im Elektrokardiogramm zeigt sich, jedoch nicht bei allen Fällen, Erhöhung der T- und P-Zacke bei kurzdauernder Systole.

Weiter pflegt ein Pulsus celer und oft auch ein Kapillarpuls aufzutreten. Dauert die Störung länger, so können auch schwerere Erscheinungen auftreten, so in der Hauptsache Störungen des Herzrhythmus. Die häufigsten Erscheinungen sind dabei Vorhofflimmern und Arrhytimia perpetua. Bei schweren thyreotoxischen Störungen bemerkt man eine verstärkte Tätigkeit des rechten Ventrikels und fühlbare Pulsation desselben. Weiter sieht man eine Verbreiterung nach links und rechts, die sich oft zur Kugelform des Herzens umwandelt. Eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes zu Beginn der Erkrankung ist verschiedentlich beobachtet worden, während er bei längerer Dauer der

Krankheit erniedrigt sein kann. Der Unterschied zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck ist besonders groß. Die Herzstörungen werden sicher durch eine langdauernde Überanstrengung des Herzens bei übermäßiger Sekretion hervorgerufen, schon die Erhöhung des Umsatzes zwingt es in Ruhe bereits vermehrte Arbeit zu leisten. Die chronische Überanstrengung dürfte wohl nicht die einzige Ursache der Schädigung des Herzens bei übermäßiger Funktion der Schilddrüse sein, sicherlich spielt auch ein toxischer Einfluß mit.

Auf einer toxischen Einwirkung dürfte wohl eine rasche Verschlimmerung und tödliche Verschlechterung der Herztätigkeit, die oft auf technisch einwandfrei ausgeführte Strumektomien bei Basedow folgt, beruhen. Diese akuten Symptome darf man wohl als eine Wirkung vermehrt in die Blutbahn eingeströmter thyreotoxischer Substanz auffassen. Ein weiterer Beweis für toxische Einwirkung sind Veränderungen des Myokards, wie Verfettung und Schwielen. Chloroform in sonst unschädlichen Gaben kann bei einem unter erhöhten Mengen von Schilddrüsensekreten stehenden Herzen schwere Störungen hervorrufen. Ebenso kann eine an und für sich leichte Infektionskrankheit zu tödlicher Nekrose des Herzmuskels Anlaß geben.

Die Herzstörungen bei Basedow und thyreotoxischen Erkrankungen werden auch auf eine andere Entstehungsart zurückgeführt, und zwar soll das Schilddrüsensekret eine Wirkung auf das Herznervensystem ausüben, dessen Erregbarkeit es steigert. Die Tachykardie beruht auf gesteigerter Erregbarkeit des Sympathicus über den Accelerans, während die Herzkontraktion, ebenso die Neigung zur Arrhythmie in der Steigerung der Erregbarkeit des Nervus Vagus ihren Grund hat. Auch die Ansprechbarkeit des Myokards wird durch das Schilddrüsensekret gesteigert, was zu Extrasystolen und zu Flimmern des Vorhofes, sowie der Kammermuskulatur führen kann. Experimentel wurde dies von Enderlen und Bohnencamp am Hunde nachgewiesen. Durch Schilddrüsenfütterung am normalen Hunde konnte Vorhofsflattern erzeugt werden. Bei Tieren, deren Herzen entnervt waren, gelang jedoch der Versuch nicht. Es scheint also daraus hervorzugehen, daß das Vorhofsflattern mit seinen Folgen auf dem Wege einer Beeinflussung des Nervensystems durch das Hormon zustande kommt.

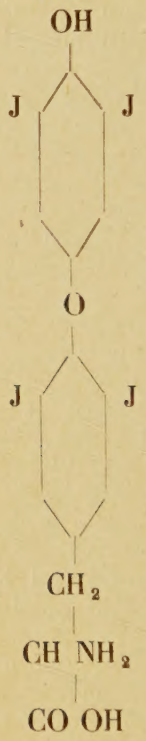
Gleichzeitig mit der Pulsfrequenz und mehr oder weniger parallel damit ist bei der Basedowschen Krankheit auch die Frequenz der Atmung und das Minutenvolumen gesteigert bei verminderter Vitalkapazität.

Aus den eben angeführten Erscheinungen, die beim Morbus Basedow und Hyperthyreoidismus auftreten können, zeigt sich, daß eine abnorme und zwar in erster Linie zu lebhafte Tätigkeit der Schilddrüse die meisten Symptome des Basedow bzw. Hyperthyreoidismus erklärt.

Nach all diesen Erörterungen bliebe noch die Frage zu beantworten, ob bei der Entstehung des Morbus Basedow außer einer Steigerung der normalen Sekretion der Schilddrüse auch eine qualitative Veränderung des Sekretes mit im Spiele ist? Viele neuere Autoren nehmen einen Dysthyreoidismus an, wie dies bereits schon Möbius, der Begründer der thyreogenen Theorie des Morbus Basedow, angenommen hat. Der Dysthyreoidismus kann auf verschiedene Arten gedacht werden. So nahm die Mayoschule an, daß die Schilddrüse ein schlechtes Hormon, d. h., daß das Thyroxin zu wenig Jod enthalte, sezerniere. Harrington prüfte mit seinem synthetischen Thyroxin diese Vermutung nach. Es zeigte sich hierbei, daß das desjodierte Thyroxin keine Wirkung auf den Grundumsatz hatte, während das nur teilweise desjodierte Thyroxin bereits eine geringe Wirkung verursachte. Harington hat dadurch nachgewiesen, daß es keinen Dysthyreodismus gibt. Doch damit kann ein Dysthyreoidismus nicht verneint werden, denn die Basedowschilddrüse enthält wenig Jod pro Gewichtseinheit und übt trotzdem eine stärkere Wirkung aus, wie dies an Kaulquappenversuchen nachgewiesen wurde. Es ist nämlich anzunehmen, daß das in der Schilddrüse enthaltene Thyroxin optisch aktiv ist, und daß dieser natürliche optische Komponent physiologisch wirksamer ist als sein Antipode.

Nachdem Oswald das Thyreoglobulin, das ungefähr 1 Prozent Jod enthält, entdeckt hatte und es für das spezifische Inkret der Schilddrüse hielt, unternahm Kendall erneut die Aufgabe der Reindarstellung und chemischen Charakterisierung der Spaltprodukte, da das Thyreoglobulin wohl schwerlich als einheitliche und definierte Verbindung aufzufassen war. Durch alkalische Hydrolyse der Schilddrüsensubstanz fand Kendall im Jahre 1919 einen kristallisierten Körper, der 64 Prozent Jod enthielt, den er Thyroxin nannte. Nach ähnlichem Verfahren gelangte auch Romeis zu einem jodhaltigen wirksamen Spaltprodukt, dessen Jodgehalt er jedoch nicht bestimmte. Kendall schrieb dem Thyroxin die Formel einer partiell hydrierten und jodierten Indolinonpropionsäure zu und hielt es für ein Derivat des Tryptophans.

Untersuchungen von Harington haben die chemische Konstitution des Thyroxins aufgeklärt. Danach entspricht Thyroxin keiner der vier Formulierungen Kendalls, es ist auch kein Indolderivat, sondern der p-Oxyphenyläther des Dijodtyrosins von wahrscheinlich folgender Konstitution:



Harington rechtfertigte diese Formel dadurch, daß er aus dem reinen Thyroxin das Jod mit Hilfe von Palladium und Wasserstoff abspaltete und die jodfreie Substanz, das Desjodthyroxin, durch Abbau und Synthese als p-Oxyphenyläther des Thyroxins identifizierte.

Harington, der für seine aufklärenden Versuche größere Mengen Schilddrüse nötig hatte, gebrauchte eine bessere Darstellungsmethode, als das Verfahren von Kendall war. Während Kendall aus 3000 Kg frischer Schilddrüsensubstanz 0,0011 Prozent Thyroxin gewinnen konnte, gelang es Harington aus trokkenen Schilddrüsen 0,12—0,13 Prozent Thyroxin zu erhalten,

was auf frische Schilddrüsen umgerechnet ungefähr 0,027 Prozent ausmachte. Diese Ausbeute entspricht auch nur etwa 14 Prozent des gesamten in der Schilddrüse enthaltenen Jods, übersteigt aber die von Kendall erzielte Ausbeute.

Nachdem nun das Thyroxin von Kendall entdeckt war und Harington die Synthese hergestellt hatte, wurde oft die Frage gestellt, ob es wirklich das Hormon ist, das die Schilddrüse an den Kreislauf abgibt. Weiter hat man die Frage aufgeworfen, ob die zahlreichen Symptome, die man bei Thyreotoxikosen und Basedowerkrankungen wahrnimmt, allein durch das Thyroxin bedingt sind? Schließlich fragte man sich, ob man nicht experimentell diese Symptome erzeugen könne?

Es wurden darauf zahlreiche Versuche auf den verschiedensten Gebieten angestellt: So fand Haffner eine Übereinstimmung zwischen Synthetischem, aus der Schilddrüse isoliertem, Thyroxin und Schilddrüsensubstanz hinsichtlich der Erhöhung der Resistenz der Mäuse gegen Acetonitril und in Gaswechselversuchen.

Nach Romeis bewirkt das Thyroxin noch in einer Konzentration von 1:10 bis 1:100 Millionen eine Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumhemmung und Dissimilationssteigerung von Kaulquappen, während von Jodthyrin und Jodglobulin hierzu Konzentrationen von 1:1 Million nötig sind. Bei Versuchen mit Mäusen fand Romeis bei Dosen von 0,005—0,10 mg Thyroxin starke Gewichtsabnahme, Fettschwund und Glykogenverlust der Leber.

Durch intravenöse Zufuhr von 0,1—0,2 mg Thyroxin erzielte Hildebrandt bei Ratten eine starke Erhöhung des Gasstoffwechsels. Das Wachstum junger Ratten und Kaninchen erleidet durch Thyroxinzufuhr eine Hemmung bei gleichzeitiger Hypertrophie jener Organe, die mit verstärktem Stoffwechsel in Verbindung stehen, wie Herz, Leber, Niere und Nebenniere.

Nach intravenöser Injektion von 1 mg Thyroxin tritt beim Kaninchen starke Hydrämie auf, welcher eine Zunahme der Diurese folgt.

Eine Steigerung des Stoffwechsels war bei Versuchen an Katzen auch deutlich zu sehen.

Es gelang bei krankhaften thyreoidektomierten Schafen Ausfallserscheinungen nach subcutaner Injektion von 0,25 mg Thyroxin zum Schwinden zu bringen.

Thyroxin beschleunigt ferner die Gewebsatmung sowie die Rückkehr des Blutzuckers zu normalen Werten nach Insulindarreichung.

Unter dem Einfluß des Thyroxins kann beim Menschen der diffuse Kolloidkropf zum Schwinden gebracht werden. Der bei myxömatösen Zuständen darniederliegende Basalstoffwechsel erhöht sich je nach Dosis bis zur Norm, so steigert 1 mg den Grundumsatz um 2—3 Prozent, 2—3 mg steigern um 20—30 Prozent. Nach Feststellungen Plummers ist die menschliche Schilddrüse imstande täglich etwa 0,5—1 mg Thyroxin zu sezernieren, welches zu Anregung des Stoffwechsels im Körper verbraucht wird.

Auf biologischem Wege ist es möglich, den Nachweis des aktiven Stoffes zu finden, so in der Vena thyreoidea der Kaulquappen oder im Gasstoffwechsel, der bei Ratten angestellt wird. Dabei sollen sich bei der normalen und kropfig entarteten Schilddrüse deutliche Unterschiede ergeben.

Nach Plummers Feststellungen soll der Thyroxingehalt sämtlicher Gewebe, mit Ausnahme der Schilddrüse, etwa 18 mg betragen.

Zahlreiche Versuche wurden auf dem Gebiete des Stoffwechsels angestellt, dabei zeigte sich, daß man mit Thyroxin dieselben Resultate erzielte wie mit Schilddrüsenextrakten. Noch nicht geklärt ist bis jetzt die Wirkung auf den Kreislauf und das Herz, eine Frage, die gerade beim Basedow eine wichtige Rolle spielt. Über diese Schilddrüsen- bezw. Thyroxinwirkung liegen bis jetzt nur wenig Versuche vor.

Nach Kalnins wirken sehr große Dosen Thyroxin auf das isolierte Froschherz verlangsamend und verstärkend, die vegetative Innervation wird nicht beeinflußt.

Lauter und Determann arbeiteten am isolierten Langendorfschen Kaninchenherzen, dessen Elektrokardiogramm sie mit fluider Ableitung aufnahmen. Frische Schilddrüsenextrakte wirkten zuerst abschwächend und verlangsamend, dann aber folgte eine länger dauernde positive Wirkung besonders am Vorhof. Bei größeren Dosen stellten sich Extrasystolen, totale Arrhythmie und zwar auch wieder am Vorhof, oder Herzblock ein.

Einfacher liegen die Versuche am isolierten Froschherzen, das für unsere Versuche gebraucht wurde. Das Kaltblüterherz läßt sich nämlich einfacher handhaben, da es eines verhältnismäßig geringen Sauerstoffes im Vergleich zum Warmblüterherzen bedarf, da letzteres gegen Sauerstoffmangel äußerst empfindlich ist. Die Herzen wurden an der Straubschen Kanüle untersucht. Zuerst wurde das Herz mit der von Boer angegebenen Frosch-Ringerlösung ausgewaschen, um die noch haftenden Blutreste zu entfernen. Dann wurde die Thyroxinhaltige Lösung von

pH 8 zugegeben, nachdem vorher die Ringerlösung wieder entfernt worden war. Sogleich wurden die Zuckungen aufgeschrieben. Das Thyroxin wurde dann in verschiedenen Konzentrationen zugegeben. Nach dem Auswaschen zeigte sich immer wieder normale Schlagfolge. Bei hohen Konzentrationen trat Herzstillstand in Diastole ein (z. B. bei einer Konzentration von 1:1000). Wurde das Herz durch Auswaschen wieder von den toxischen Dosen befreit, so erholte es sich wieder, und es trat normale Schlagfolge ein. Das Herz konnte für neue Versuche wieder weiter benutzt werden, dabei zeigte es sich, daß es gegen toxische Dosen nicht mehr so empfindlich war. Als weiteres Ergebnis zeigte sich bei großen Verdünnungen wie z. B. $1:10^4$; $1:10^5$ und $1:10^6$ eine leicht positiv inotrope Wirkung, doch keine Veränderung der Frequenz und des Rhythmus.

Einer Anregung Herrn Geheimrat Straubs folgend bestimmten wir dann die refraktäre Phase des Herzens. Die Bestimmung wurde nach einer von Herrn Dr. von Werz ausgearbeiteten Versuchungsanordnung ausgeführt. Das Herz wurde durch die 2. Stanius Ligatur stillgelegt und mit elektrischen Reizen von verschiedener Frequenz gereizt. Dazwischen wurde eine Pause eingeschaltet. Das Herz folgte den steigenden Frequenzen unter entsprechender Abnahme seiner Hubhöhe, Füllung etc. bis zu der durch seine jeweilige refraktäre Phase gegebenen Höchstfrequenz, während bei darüber hinausgehenden Reizfrequenzen Halbrhytmus eintrat. Durch Auswaschen konnten die Wirkungen rückgängig gemacht werden. Es trat bei diesen Versuchen eine Verkürzung der refraktären Phase ein schon bei Konzentrationen, die bei dem Straubschen Herzen keine Veränderung ergaben.

Das Ergebnis unserer Versuche war also somit eine Verkürzung der refraktären Phase. Damit ist die wichtigste Voraussetzung für das Zustandekommen des Herzflimmerns gegeben. Fast alle z. Z. noch diskutierten Theorien des Flimmerns vor allem die Lewisssche Kreistheorie und die Theorie der Tachysystolie von Rothberger und Winterberg setzten eine Verkürzung der refraktären Phase voraus. Es dürfte hiermit ein Hinweis auf die Häufigkeit des Herzflimmerns bei der Basedowschen Krankheit gegeben sein.

Herrn Professor Dr. Felix habe ich für die Überlassung der Arbeit zu danken.

Herrn Geheimrat Professor Straub bin ich zu großem Danke verpflichtet, da ich in seinem Institute unter Anleitung von Herrn Dr. von Werz, dem ich auch hier danken möchte, meine Versuche ausführen durfte.

Experimenteller Teil.

1. Versuche am Straubschen Froschherzen.

Die Froschherzen wurden folgendermaßen präpariert. Zuerst wurde der Frosch gefenstert. Dann wurde das Perikard eröffnet und das Gefäßbändchen aufgesucht, das von der dorsalen Kammerwand zum Perikard zieht, unterbunden und durchtrennt. Weiter wurde die Aorta freipräpariert und durch sie eine Glaskanüle in die Kammer geführt. Das Präparat wurde dann in eine feuchte Kammer gebracht, die an einem Stativ befestigt wurde. Die feuchte Kammer wurde angewandt um die Temperatur gleich zu halten, da die Herztätigkeit durch Temperaturschwankungen beeinflußt werden kann. Die Herzspitze wurde mit einer Serrefine an einem Suspensionshebel so befestigt, daß die Bewegungen auf der Trommel des Kymographions verzeichnet werden konnten. In die feuchte Kammer wurden geringe Mengen Sauerstoff eingeleitet. Das Blut wurde mit der von Boer angegebenen Frosch-Ringerlösung ausgewaschen. Darnach wurde Thyroxin in den verschiedensten Konzentrationen zugegeben. Die Thyroxinlösung wurde folgendermaßen hergestellt. Wurde z. B. aus 2 mg Thyroxin eine Lösung hergestellt, so wurden diese 2 mg in $^1/_2$ cc n/10 Natronlauge aufgelöst und soviel n/10 Salzsäure zugesetzt um den Überschuß der Lauge abzustumpfen, damit Thyroxin noch in Lösung blieb. Das p H, das jeweils elektrolytisch gemessen wurde, betrug 8.

Die Zuckungen wurden dann auf der Trommel des Kymographions verzeichnet.

Versuch 1.

Thyroxin $1:10^6$. Geringer Anstieg der Zuckungshöhe. Frequenz änderte sich nicht. Nach Auswaschen mit Ringerlösung wieder normale Schlagfolge.

Versuch 2.

Thyroxin $1:10^5$. Geringer Anstieg der Zuckungshöhe. Weiterer Verlauf der Schlagfolge wie bei Versuch 1.

Versuch 3.

Thyroxin $1:10^4$. Geringer Anstieg der Zuckungshöhe. Keine Frequenzveränderung. Normale Schlagfolge nach Waschen mit Ringerlösung.

Versuch 4.

Thyroxin $1:10^3$. Abfallen der Zuckungshöhe. Stillstand in Diastole. Nach Auswaschen erholte sich das Herz wieder und erreicht normale Schlagfolge.

Versuch 5.

Thyroxin $1:10^3$. Zuckungshöhe fällt langsam ab, nochmals einige große Ausschläge, dann Herzstillstand in Diastole.

Versuch 6.

Thyroxin $1:10^3$. (Das Herz war mit Thyroxin $1:10^4$ vorbehandelt.) Verkürzung der Zuckungshöhe, dann wieder langsamer Anstieg und normale Schlagfolge.

Versuch 7.

Thyroxin $1:10^3$. (Das Herz war öfters mit Thyroxin von verschiedenen Konzentrationen vorbehandelt.) Abnahme der Zuckungshöhe. Stillstand in Diastole. Nach Waschen mit Ringerlösung erholte sich das Herz wieder und zeigte normale Schlagfolge.

2. Versuche an Froschherzen nach Stannius 2.

Ein durch die sogenannte 2. Stanniusligatur stillgelegtes Herz wird durch elektrische Reize (verwendet wurden hier Öffnungs-Induktionsschläge) und zwar durch Reizgruppen stufenweise steigender Frequenz angetrieben. Dabei ist die Erholungspause zwischen den einzelnen Reizperioden und nach Tunlichkeit auch die Zahl der angewandten Reize, bezw. die Anzahl der Kontraktionen konstant zu halten. Als Pause genügt eine Minute. Bei diesem Vorgehen folgt das Herz steigenden Frequenzen unter entsprechender Abnahme der Hubhöhe, Füllung etc., bis zu der, durch seine jeweilige, absolute oder relative, refraktäre Phase gegebenen Höchstfrequenz, während bei darüber hinausgehender Reizfrequenz Halbrhythmus eintritt.

Es zeigte sich dabei nun folgendes: Stellt man ein Herz auf eine Reizfrequenz ein, welche soeben Halbierung bedingt, (dies geschieht durch sog. Einengen der Frequenz) und vertauscht innerhalb der auch hier nicht zu überschreitenden Erholungspause von 1 Minute die Ringerlösung gegen die auszuwertende reine Thyroxinlösung, so folgt, wenn die Substanz wirksam war, das Herz in der nächsten, oder einer der folgenden Reizperioden nunmehr derselben Reizfrequenz im Vollrhythmus, ohne Halbierung. Oft sieht man den charakteristischen Übergang innerhalb einer Reizperiode unvermittelt eintreten, öfter, ihn sich allmählich (im Laufe von Minuten) etablieren, wobei die Übergangsphase durch teilweisen Ausfall einzelner Kontraktionen, durch Gruppenbildung oder ungleiche Höhen der Systolen in bekannter Weise gekennzeichnet sein kann.

Kurve 1. Vorversuch qualitativ mit Atropin.

Successive, kontinuierliche Frequenzsteigerung. Halbierung tritt in Ringer bei der Frequenz 63,8 pro Sek. ein. Nach Atropin 1:10 000 erfolgt Halbierung bereits bei langsamer Frequenz der künstlichen Reize.

	Frequenz:	Halbierung:	
nach Pause	34,4	0	Grenzwert (60,0)
	63,8	+	
	48,0	0	
	51,0	0	
	52,8	0	
	56,4	0	
	64,8	+	
	60,0	+	
	46,8	0	
	55,2	0	
	51,6	0	
	60,0	+	
	Thyroxin 1:50 000		
	33,0	0	Grenzwert (67,2)
	43,2	0	
	48,0	0	
	54,2	0	
	60,0	0	

	64,8	0	
	69,6	+	
	64,8	+	Grenzwert (67,2)
	64,6	0	
	64,2	0	
	67,2	+	

Thyroxin 1:10 000

gleiche Freq.	67,8	0	
	72,0	0	
	72,6	+	Grenzwert (72,6)
	73,2	+	
	63,0	0	

Kurve 2.

Andere Reizstärke bei Herzen des vorhergehenden Versuches, Auswaschen und Bestimmung der refraktären Phase in Ringer.

Ringer:	Frequenz:	Halbierung:	
	51,6	+	
	48,6	0	
	53,0	+	Grenzwert (51,6)
	48,2	0	
	52,8	+	

hierauf erneute Vergiftung mit Thyroxin 1:1000. Das Herz in maximaler Systole, für gewählten Reiz unerregbar, schlägt in eigenem, ventrikulären Rhythmus, Kontraktionen angedeutet. Nach Auswaschen weitgehende Erholung. Im Übergangsstadium Wühlen, langsame Reizfrequenz wird mit Gruppenbildung beantwortet. Nochmals Bestimmung der refraktären Phase.

Frequenz:	Halbierung:
46,5	+
33,0	0
42,6	+
38,4	+
40,8	+

Grenzwert (38,4' bis 40,8)

Nochmals Vergiftung mit Thyroxin 1:5000 und Bestimmung der refraktären Phase.

Frequenz:	Halbierung:	
36,4	0	
34,8	0	
39,6	0	
43,8	0	
48,0	0	
50,4	+	
43,8	0	
48,0	+	Grenzwert: Refraktäre Phase nimmt während der Bestimmung von 50,4 auf 60 ab.
50,4	0	
43,8	0	
45,0	0	
46,8	0	
48,0	0	
49,8	0	
50,4	+	
60,0	+	
46,8	0	
52,2	0	
60,0	+	

Ergebnis: Weitgehend reversible Verkürzung der refraktären Phase durch alle Thyroxin Konzentrationen.

Literaturangaben.

Abderhalden und Hartmann Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 217, 531 (1927).
Enderlen und Bohnencamp Deutsche Z. Chirurgie 200 (1927).
Foster J. of. biol. Clemie 83, 345 = 346 (1929).
Haffner Klin. Woch. 6, 1932, (1927).
Handbuch der normalen und path. Physiologie Band 16,2.
Harington Ch. R. Biochem. J. 20, 293, 300 (1926).
Jahresbericht der Physiologie (1928).
Lauter und Determann Deutsch. Arch. f. klin. Mez. 153, 162 (1926).
Kendall, Thyroxin, Americ. Chem. Soc. New York (1929).
Romeis B. Biochem. Z. 135, 85, 141, 121 (1923).

Lebenslauf.

Als Tochter des Pfarrers August Bacher und seiner Ehefrau Mathilde geb. Gerhard wurde ich am 4. März 1907 zu Schlächtenhaus in Baden geboren. Die Volksschule besuchte ich 3 Jahre in Würm bei Pforzheim, daran anschließend das humanistische Gymnasium in Pforzheim und 3 Jahre das Gymnasium in Offenburg, wo ich im März 1926 mein Abiturium machte. Die ersten vier Semester studierte ich Medizin in Heidelberg, wo ich Ostern 1928 das Physikum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich in Wien, Berlin und München. Das medizinische Staatsexamen machte ich im Sommer-Semester in München 1931.

Marianne Bacher.